Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Professor Dr. P. Martini

Klinische Untersuchungen an der experimentellen (Masugi)-Nephritis des Kaninchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

Vorgelegt am 8. Oktober 1939
von

Georg Hopp
aus Giessen

Köllen-Druck, Bonn

Berichterstatter:

Herr Dr. med. habil. Schuler
in Vertretung für Herrn Prof. Dr. Martini

2. Herr Prof Dr. Tiemann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem Vater

Inhalt

A. Einleitung 5

B. Versuchsanordnung und Beschreibung der Versuche 6

C. Ergebnisse 21
I. Körpergewicht 21
II. Urinausscheidung 21
III. Das spezifische Gewicht 21
IV. Albuminurie 22
V. Haematurie 22
VI. Leukozyten im Sediment 22
VII. Cylindrurie 22
VIII. Epithelien im Urin 23
IX. Blutdruck 23
X. Reststickstoff 23
XI. Leukozytenzahl im Blut 24
XII. Weißes Blutbild 26
XIII. Serumuntersuchung 27

D. Zusammenfassung 30

Bakterielle Gifte, vor allem des Streptococcus, spielen bei der Entstehung der menschlichen Nephritis eine Rolle. Es lag nahe diese Toxine auch bei der Erzeugung einer experimentellen Nephritis anzuwenden. Es wurde vielfach versucht, aber immer ohne Erfolg. Pinselungen mit Streptococcenemulsionen zeigten keine Ergebnisse. Und ebenso führten die Versuche Patrasis mit Di-Toxin und Hückels mit Dick Toxin zu keinem Erfolg. Balzer, Mc Gregor und Rieder konnten ebensowenig eine Glomerulonephritis erzeugen. Bestenfalls wurde eine herdförmige Nephritis gefunden. Darüber hinaus aber zeigten sich an der Niere degenerative Prozesse und Zirkulationsstörungen. (Hyperämie, Stase und Infarkte)

Masugi ging einen anderen Weg. Er benutzte bei seinen Versuchen ein „nephrotoxisches Serum", d. h. ein Serum, das spezisisch gegen die Niere gerichtete Stoffe enthält. Kaninchennieren wurden entblutet und zu einer Emulsion verarbeitet. Diese wurde Enten eingespritzt, die daraufhin in ihrem Blut Antistoffe bildeten, die schädlich für die Niere des Kaninchens sind. Mit Hilfe dieses Entenserums, das das „Nephrotoxin" enthält gelang es Masugi tatsächlich eine Glomerulonephritis beim Kaninchen zu erzeugen. Die Untersuchungen Masugis legten Wert auf das pathologisch anatomische Bild der Erkrankung, besonders im Anfangstadium. Masugi lehnt es auf Grund seiner Versuche ab, von einer Entzündung (im engeren Sinne) zu sprechen. Er bezeichnet die Veränderungen in der Niere als „allergische Gewebsreaktionen der Niere. „Inzwischen sind die Versuche durch Fahr, Hemperich, Weiß, Koranyi und andere nachgeprüft und durch weitere Arbeiten ergänzt worden. Es zeigte sich bei allen Arbeiten, daß es mit Hilfe der Methode Masugis gelingt, im Tierversuch beim Kaninchen das klinische und path. anatomische Bild der Glomerulonephritis zu erzeugen und zu studieren.

Die Versuche unserer Klinik setzten sich besonders zur Aufgabe, die therapeutischen Möglichkeiten bei der

Glomerulonephritis experimentell zu prüfen. Zu diesem Zweck war es vorerst nötig, das klinische Bild der Nephritis beim Kaninchen herauszuarbeiten, um die Veränderungen im Krankheitsbild, die sich bei Anwendung therapeutischer Mittel ergeben, deuten zu können. In früheren Arbeiten der Klinik haben Moers und Schlienz folgende Untersuchungen angestellt: Verhalten des Blutdruckes, Veränderungen im Urin, Untersuchung des Rest N i. Serum. Mir wurde die Aufgabe gestellt, die Veränderungen im Bluteiweißgehalt und im Blutbild bei der Masugi-Glomerulonephritis zu studieren.

Die Arbeit wird in erweiterter Form mit den ausführlichen Versuchsprotokollen im Deutschen Archiv f. klin. Medizin zusammen mit Moers veröffentlicht. — Deshalb beschränke ich mich bei der Wiedergabe der Versuchsprotokolle und führe in Tabellenform nur die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchungen an.

Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen. Sie waren in Einzelställen untergebracht und erhielten täglich eine bestimmte Futtermenge abgewogen. (200 g Grünfutter, 60 g Hafer und 20 g Heu.) Das Körpergewicht wurde täglich kontrolliert. Der Blutdruck wurde an der Arterie des Kaninchenohres gemessen mit Hilfe eines Apparates, der von Moers und Schlienz erdacht und bei früheren Untersuchungen unserer Klinik erprobt worden war. Es wurden täglich folgende Urinuntersuchungen durchgeführt. Bestimmung der Urinmenge, der Na Cl-Auscheidung, und des spezifischen Gewichtes, Untersuchung des Sedimentes. Etwa alle 6—8 Tage wurde der Rest N im Serum nach Michaelis bestimmt. Der Eiweißgehalt des Serums wurde mit Hilfe des Pulfrichschen Eintauchrefraktrometers gemessen. Das Blut wurde aus der Ohrvene entnommen. Die Viskosität des Blutserums wurde mit dem kleinen Viskosimeter von Heß untersucht. Wie Nägeli gezeigt hat, läßt sich aus dem Eiweißwert und der Viskosität das Verhältnis Albumine/Globuline errechnen. Rotes und weißes Blutbild wurden nach den üblichen Verfahren untersucht

(Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl und Hgb-Gehalt). Die Differenzierung des weißen Blutbildes geschah mittels Pappenheimscher Färbung mit May-Grünwaldscher und Giemsascher Farblösung. Ich hielt mich hierbei in etwa an K l i e n e b e r g e s „Blutbild der Laboratoriumstiere". Statt der Bezeichnung Polynukleäre pseudoeosinophile Zellen brauche ich den in der Klinik gebräuchlichen Ausdruck segmentierte Zellen bei meinen Aufzeichnungen.

Betrifft N u m m e r i e r u n g d e r V e r s u c h s tiere: Bei den von Moers und Schlienz durchgeführten Untersuchungen waren die Versuchstiere mit den Zahlen von 1—20 bezeichnet worden. In Fortsetzung dieser Versuchsreihe fahre ich deshalb in der Nummerierung mit den Zahlen ab 21 etc fort.

K. 21.

V o r b e o b a c h t u n g :

Blutdruck 60—65 mmHg. — Urin o. B. — Rest N. i. Serum 30,2 u. 40,0 mg%. 1. (Eiw. i. Serum 7,85,, Viskosität = 1,7—2). 7,38% Eiw. i. Serum. 4,55 Mill. Ery. — 70% Hgb. — 8—10 000 Leuko. — Segment 32,5. Lymph. 64.

S e r u m i n j e k t i o n :

je 8,75 ccm nephr. Serum an zwei aufeinander folgenden Tagen (6 ccm pro Kg).

K r a n k h e i t s v e r l a u f :

erste Krankheitserscheinungen 4. Tg.: Blutdruck-Anstieg von 60 auf 70 mmHg. — 6. Tg.: nephr. Urinbefund Verminderung der Harnmenge und NaCl-Ausscheidung, Ery, Leuko, Cylinder u. Ep.). RN 40 mg%. (RR Erhöhung und Urinbefund bis zum Exitus gleichbleibend.)

Eiweiß i. Serum 1. Tg.: 7,95%, Viskosität 1,98. — 6. Tg: 5,9% Einw. i. Serum, 1,5 Viskosität — Vom 13. Tg. an deutliche Polyurie. — 16. Tg.: (Exitus) Eiw. i. Serum über 10%. Viskosität 2,27.

2. Tg.: 12 000 Leukoz., 51,5% Segment, 39% Lymphoz.
7. Tg.: 14 000 Leukoz., 51,5% Segment, 44% Lymphoz.
16. Tag.: 8000 Leukoz., 85,5% Segment, 12,5% Lymphoz.
(keine weiteren Veränderungen im Blutbild.)

K. 22.

Diesem Tier wurde Normalserum injiziert nach einer 8-tägigen Vorbeobachtung (2×9,6 ccm.) Es traten keine krankhaften Veränderungen im Sinne einer Nephritis auf.

K. 23.

Vorbeobachtung:

Blutdruck: 55—60 mmHg. — Urin: o. B. — Rest N: 41,4 u. 32 mg%.

Beginn der Vorbeobachtung 8,08% Eiw. i. Serum, 1,75 Viskosität Alb/Glob 30/70.

Tag v. Injektion des Serums 8,45% Eiw. i. Serum, 1,9 Viskosität Alb/Glob 40/60.

4,8 Mill. Erythroz. 70% Hgb., 12 000 Leukoz.

1. Baso 0,5-Eos 0,5-Segment 48-Lympho 51%.

2. Baso 1,0-Eos 2,0-Segment 27-Lympho 70%.

Seruminjektion:

an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 8,25 ccm (6 ccm pro Kg Körpergewicht).

Krankheitsverlauf:

Erste Krankheitserscheinungen: 4. Tg.: RR Erhöhung 60 auf 70 mmHg.

6. Tg.: erste neph. Harnzeichen (Alb u. Sed: Ery, Leuko, Cyl, Epith.) Verminderung v. Urinmenge u. NaCl-Ausscheidung. Ab 11. Tg. Polyurie. Urinbefund u. RR-Erhöhung bis zum Exitus.

6. Tg.: 6,86% Eiw. i. Serum, 1,6 Viskosität, Alb/Glob65/35. 11. Tg.: 7,42% Eiw. i. Serum 1,76 Viskosität, Alb/Glob 45/55. Absinken von Ery. und Hb-Gehalt im Verlauf der Erkrankung.

4. Tg.: 20 000 Leuko. Baso 3, Eos 2,5, Jugend 2, Stab 5, Segment 44,5, Lympho 42 %. — 7. Tg.: 16 400 Leuko, Eos 0,5, Jugend 1,5, Segment 69, Lympho 26,5%. — 11. Tg.: 10 000 Leuko, Segment 68,5, Lymph. 31,5%.
Exitus am 16. Tag.

K. 24.

Kontrolltier. — Nach Vorbeobachtung Injektion von Normalserum 9,3 ccm an zwei aufeinander folgenden Tagen. Es treten keine Krankheitszeichen auf.

K. 25.

Vorbeobachtung:

Blutdruck: 50—60 mmHg. Urin: o. B. Rest N. 32,8 und 32,9 mg%.

Serumuntersuchung:

1. 6,14% Eiw., 1,6 Visk. 47/53 Alb./Glob. — 2. 6,12% Eiw., 1,7 Visk., 20/80 Alb/Glob. — 3. 6,55% Eiw., 1,7 Visk., 35/65 Alb/Glob.

4,4 Mill. Erythrozyten, 70% Hgb.

Leukozyten: 8000, Eos 1,5, Segment 13,5, Lymphoz. 85%.

Seruminjektion:

2 mal 8,35 ccm Serum (6 ccm pro Kg. Körpergewicht.)

Krankheitsverlauf:

6. Tg.: erste Nephrit. Symptome. RR 65 mmHg., Verminderung der Urinmenge u. NaCl. Auscheidung Albuminurie, Haematurie, Cylindrurie. — 11. Tg.: Rest N: 152,8 mg%, nephrit. Harnzeichen bis zum Exitus beobachtet. Ab 12. Polyurie.

Serumuntersuchung: 2. Tg.: 6,44% Eiw. i Serum, 1,5 Viskosität, 80/20 Alb/Glob. — 6. Tg.: 6,29% Eiw., 1,54 Visk., 65/35 Alb/Glob. — 11. Tg.: 5,9% Eiw., 1,59 Visk., 40/60 Alb/Glob. — 16. Tg.: 8,53% Eiw., 1,92 Visk., 45/65 Alb/Glob. — 18. Tg.: 7,20% Eiw., 1,88 Visk., 45/55 Alb/Glob.

Blutbild: 4. Tg.: 4,5 Mill. Ery., 65% Hgb, 12,4 Tsd. Leuko Baso 14, Eos 1,5, Jugend 1,0, Segment 28, Lymph. 55,5%. — 7. Tg.: 5,5 Mill. Ery., 70% Hb., 14000 Leuko-Baso 5,5, Eos 2, Jugend 1, Segment 36, Lympho 55,5. — 16. Tg.: 5,1 Mill. Ery., 70% Hb, 6000 Leuko, Eos 2, Segment 42,5, Lympho 55,5. — 18. Tg.: 4,75 Mill. Ery., 75% Hb, 660 Leuko, Baso 0,5, Eos 5, Jugend 0,5, Segment 66, Lympho 32,5.

Exitus am 22. Tg. nach der Injektion des Serums.

K. 26.

Vorbeobachtung:
Blutdruck: 50—60 mmHg., Urin: o. B., Rest N. i. Serum: 42 u. 31,1 mg%
Serumuntersuchung: 1. 6,68% Einweiß, 1,65 Viskosität, 50/50 Alb./Glob. — 2. 6,77% Einweiß, 1,66 Viskosität, 50/50 Alb./Glob.
4,3 Mil. Ery, 70% Hgb., 7500 Leukozyten,
Baso 0,5, Eos 2,0, Jugend 1,0, Segment 28,5, Lympho 68%.

Seruminjektion:
je 9,6 ccm an 2 aufeinander folgenden Tagen (6 ccm pro Kg).

Krankheitsverlauf:
Erste Krankheitszeichen 4. Tg.: Blutdrucksteigerung und nephr. Harnbefund. Rest N am 11. Tg.: 81,2 mg %. In den folgenden Wochen das Bild der chron. Nephritis. Vom 51. Tg. an Verschlechterung Rest N 82 mg%. 58. Tg.: 67,2. 65. Tg.: 121 mg%. 72. Tg.: 166,3. 79. Tg.: 90,7 mg%. Blutdruckerhöhung und nephr. Harnzeichen wurden wechselnd während des ganzen Verlaufes beobachtet. Der Einweißgehalt im Serum und die Viskosität sanken vom 6. Tg. an schnell ab. Erst vom 30. Tg. an wieder Zunahme. Im akuten Stadium Zunahme der Globulinprozente. Im chronischen Verlauf nur geringe Verschiebungen der Eiweißwerte und der Viskositätzahlen.
Im akuten Stadium 5. Tg. Leukozytose. Geringe prozentuale Abnahme der Lymphozyten.
Im weiteren Verlauf zeigte sich zeitweise eine Zunahme der Leukozyten. Manchmal wurden auch besonders niedrige Leukozytenzahlen beobachtet. Die Verschiebungen im weißen Blutbild waren nicht so auffällig wie akuten Stadium der Erkrankung.

K. 27.

Vorbeobachtung:
Blutdruck: 50—60 mmHg., Urin: o. B., Rest N: 35,7 und 25,7 mg%.
Serum: 1. 6,25% Eiweiß, 1,77 Viskosität, 40/60 Albumine/Globuline. — 2. 5,9% Eiweiß, 1,62 Viskosität, 35/65 Albumine/Globuline.

5 Mill. Erythrozyten, 85% Hgb., 10 800 Leuko. Baso 2,5, Eos 1,5, Jugend 0,5, Segment 18, Lympho 77,5%.

Seruminjektion:

an 2 aufeinander folgenden Tagen je 5,6 ccm (4 ccm pro Kg., Körpergewicht). Krankheitsverlauf: 3. Tg.: Blutdruckerhöhung. Folgende Tage nephrit. Harnzeichen und Rest N Erhöhung. Es entwickelte sich schließlich das Bild der chron. Nephritis.

Tabellarische Zusammenstellung des Verlaufes:

Datum	Rest N mg %	Eiw. i. S. %	Visk.	Alb-Glob	Ery Mill.	Leuko Tsd.	Segm. %	Lympho %
29. u. 30. 6. Injektion des nephrotox. Serums.								
27. 6.	25,7	5,9	1,62	40/60	5,2	12	9,5	85,5
2. 7.		6,98	1,72	34/57		11	11	81,5
5. 7.		6,98	1,65	57/43	5,3	15	24,5	68,5
7. 7.	75	5,34	1,49	50/50		17	10	85
11. 7.		6,13	1,59	48/52	5,2	14,6	17,5	81,5
13. 7.	(Polyurie)					10	48	52
14. 7.	134,4	7,05	1,63	65/35				
18. 7.		6,48	1,7	35/65	4,8	15,8	34	71
22. 7.	54,3	5,72	1,55	50/50	6,0	13,6		
25. 7.		5,32	1,53	40/60		9,1	37	54,5
27. 7.	44,8	5,48	1,48	60/40	5,0	5,0	13,5	79,5
1. 8.	44,2	5,9	1,56		4,8	9,0	12,5	85,5
12. 8.		5,41	1,54		5,44	13,0	7,0	92,5
15. 8.	52,6	6,16	1,59		5,0	11,0	4,5	94,5
20. 8.		6,13	1,58		4,6	9,0	10,0	87,5
22. 8.	47,6	6,53	1,58		4,4	11,0	8,5	90,0
25. 8.		6,72	1,61		5,2	14,0	4,5	90,5
30. 8.	55,4	6,77	1,58		5,0	13,4	13,0	78,5
3. 9.		7,2	1,62		5,1	11,0	12,5	79,5
5. 9.	50,7	6,59	1,62		5,6	15,0	13,0	86,0
10. 9.		6,98	1,62		4,8	12,0	6,0	91,5
13. 9.	45,9	6,48	1,57		4,76	13,5	5,0	86,5
19. 9.	49,8	6,84	1,6		3,84	13,2	8,0	87,5
26. 9.	43,5	6,7	1,58		4,14	11,6	10,0	82,5
4. 10.	35,5	6,98	1,57		5,74	12,0	10,0	88
10. 10.	44,5	1,85	1,6		6,0	10,8		
15. 10.						12,0	12,5	85
20. 10.	36,7	6,44	1,53		5,1	13,0	4,5	90

In der letzten Woche der Beobachtung wurden je 1 ccm Calzium pro Tag intravenös gegeben.

K. 28.

Vorbeobachtung:

Blutdruck 50—60 mmHg. Urin o. B. Rest N i. Serum 33,8 und 31,6 mg%
Serumuntersuchung und Blutbild siehe unten folgende Tabelle.

Seruminjektion:

An 2 aufeinander folgenden Tagen je 5 ccm (4 ccm pro Kg. Körpergewicht).

Krankheitsverlauf:

Es entwickelte sich nach 3 Tagen eine Glomerulonephritis mit Blutdrucksteigerung, nephritischen Harnzeichen und Rest N-Erhöhung. 9.—11. Tg.: Polyurie. Blutdrucksteigerung und Nephrit. Sedimentbefund im ganzen Verlauf der Erkrankung. Die übrigen Veränderungen siehe Tabelle.
Serumuntersuchung und rotes und weißes Blutbild:

Tag	Rest N mg %	Eiw. i. S. %	Visk.	Alb-Glob	Ery Mill.	Hb %	Leuko Tsd.	Segm. %	Lympho %
vor Injektion:									
	33,8	6,48	1,85		5,5	80	8,6	34,5	59
	31,6	6,48	1,75		5,1	80	10,0	22,5	72,5
nach der Injektion d. nephrotox. Serums:									
2.		6,55	1,75	23/77	4,4	70	8,0	21,0	76
3. RR = 70 mmHg.									
5. Alb +		5,97	1,55	55/45					
7.	87	5,72	1,63	25/75	5,0	75	16,0	32,5	63,5
9.							13,6	33	62
11.		6,66	1,69	40/60	5,4	70	17,5	46,5	48
14.	105	6,64	1,58	65/35	5,4	80	11,0	20	75
18.		5,7	1,57	40/60	5,2	90	10,6	27	72,5
22.	45	7,14	1,67	58/42			16,0	11	83,5
25.		5,71	1,53	55/45	5,7	90	7,0	19	79
28.	64,7	5,77	1,51	62/38		80	12,0	19,5	78,5
32.		6,48	1,61	55/45	5,3	85	7,5	24,5	72
35.	41,2	6,0			5,5	90	11,0	11	84

Tag	Rest N mg %	Eiw. i. S. %	Visk.	Alb-Glob	Ery Mill.	Hb %	Leuko Tsd.	Segm. %	Lympho %
40.	26,9	598	1,57	50/50	5,8	90	10,8	12	84,5
46.	52,1	6,04	1,6	45/55	5,4	85	9,8	17	82
53.	61,6	6,38	1,6	53/47	5,4	80	9,5		
61.	63,5	7,2	1,58	78/22	5,2	75	9,6	8,5	88,5
68.	52,5	6,5	1,61	55/45	4,75	70	9,5	22	75,5
75.	68	6,38	1,61	50/50	4,6	63	10,6	19,5	75
81.	65	6,92	1,64	53/47	5,0	65	13,2	19	74

K. 29.

Vorbeobachtung:
Blutdruck: 60—70 mmHg. Urin: o. B. Rest N i. Serum 34,7 bis 43,1 und 43,6 mg%.
Serumuntersuchung: 1. 6,76 % Eiw. 1,76 Visk. 28/72 Alb/Glob. 2. 6,7% Eiw. 1,79 Visk. 20/80 Alb/Glob. 3. 7,5% Eiw. 1,75 Visk. 40/60 Alb/Glob. 5—5,5 Mill. Erythrozyten, 90% Hgb.
8—11 000 Leuko, Segment 18, Lymph 81%.

Seruminjektion:
an 2 aufeinander folgenden Tagen je 7,75 ccm i. v. (5 ccm pro Kg Körpergew.).

Krankheitsverlauf:
3. Tg.: Blutdruckerhöhung auf 80 mmHg. 5. Tg.: Albuminurie. Ebenso Verminderung der Urinmenge und NaCl-Ausscheidung u. nephrit. Harnzeichen. 6. Tg.: Rest N i. Serum: 98,3 mg%. 11. Tg.: 224 mg%. Starke Gewichtsabnahme und Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Hier Zunahme der Eiweißwerte im Verlauf der Erkrankung, die nicht ohne weiteres erklärt werden kann, aus den übrigen Beobachtungen.
Serumuntersuchung und Blutbild:

Tag	Rest N mg %	Eiw. i. S. %	Visk.	Alb-Glob	Ery Mill.	Hb %	Leuko Tsd.	Segm. %	Lympho %
1.		6,94	1,72	40/60	5,3	75	10,0	22,5	74,5
2.					4,7		8,0	24	73
4.		7,05	1,78	30/70	4,6	75	12,4	31,5	67
5.					5,0		11	45,5	52,5
6.	98,3	7,09	1,85	20/80					

Tag	Rest N mg %	Eiw. i. S. %	Visk.	Alb-Glob	Ery Mill.	Hb %	Leuko Tsd.	Segm. %	Lympho %
7.					4,3		12,2	48,5	47,5
8.					5,0		20,0	27,5	72
9.		7.17	1,73	45/55	4,5	60	17,7	20,0	76
11.	224,0	7,63	1,82	40/60	3,5	55	13,0	37,0	60,5
13.					4,76		10,0	64,0	33,5
14.					4,5	68	10,5	75	17,5
15.	über	10,0	2,15		4,1	65	10,0	67	27,5
16.					4,0	60	10,4	64,5	28,5

Exitus erfolgte am 18. Tag.

K. 30.

Vorbeobachtung:

Blutdruck 55—60 mmHg. Urin: o. B. Rest N i. Serum: 33,6 und 31,4 mg%.
Serumuntersuchung und Blutbild siehe Tabelle.

Seruminjektion:

An 2 aufeinander folgenden Tagen je 6,8 ccm i. v (= 5 ccm pro Kg Körpergewicht).

Krankheitsverlauf:

Erste Krankheitserscheinung am 3. Tg. Blutdruckanstieg auf 75 mmHg. In den folgenden Tagen weiterer Anstieg bis auf 80 mmHg. Am letzten Tag nur 65 mmHg. Albuminurie von 3. Tg. an. Vom 6. Tg. an deutlicher nephritischer Harnbefund mit Ery Leuko und Cylinder im Sediment. Ab 2. Tg. schon vereinzelt Ery und Leuko. Ab 6. Tg. Verminderung der Urinmenge und NaCl-Ausscheidung. Vom 10. Tg. an deutliche Polyurie. Rest N am 6. Tg. 96,6 mg, am 11. Tg. 329,3 mg%.
Serumuntersuchung und Blutbild:

Tag	Eiw. i. S. %	Visk.	Alb-Glob	Leuko Tsd.	Segment %	Lympho %
Vor Injektion des nephrotoxischen Serums.						
1. 8.	6,34	1,7				
3. 8.				9,2	23,5	74,5
8. 8.				8,0	28,5	71,5
10. u. 11. 8. Injektion des nephrotoxischen Serums.						
11. 8.				11,0	13,5	83,5

Tag	Eiw. i. S. %	Visk.	Alb-Glob	Leuko Tsd.	Segment %	Lympho %
1. Tg.	6,36	1,6	53/47	10,0	28,5	69,5
2.				9,0	29,5	69
3.				14,0	60,5	37,5
4.	6,48	1,68	35/65			
5.				15	32,5	66,0
6.	6,14	1,7	20/80	15,8	30,0	68,0
7.				19,6	29,5	69,5
8.				11,0	37	62
9.	5,88	1,6	40/60	14,0	53,0	36
11.	6,85	1,68		13,0	73,0	23,0

12. Tg. Exitus.

K. 31.

Vorbeobachtung:

Blutdruck: 50—65 mmHg. Urin: o. B. Rest N i. Serum: 35,0 u. 20,7 mg%.

Serumuntersuchung und Blutbild siehe Tabelle unten.

Seruminjektion:

An 2 aufeinander folgenden Tagen je 5,4 ccm Serum (= 4 ccm pro Kg Körpergewicht).

Krankheitsverlauf:

Blutdruckanstieg am 5. Tg. auf 70 mmHg. Albuminurie ab 5. Tg. 7. Tg erster deutlicher nephritischer Harnbefund mit Ery, Leuko, Cylinder u. Epith. 6. u. 7. Tg. Verminderung der Urinmenge und NaCl-Ausscheidung.

Serumuntersuchung:

Vor der Seruminjektion:

Tag	Eiweiß i. Serum %	Visk.	Alb-Glob.
12. Tg.	6,69	1,62	58/42
8.	6,69	1,57	70/30
Nach Injektion des Serums.			
2.	6,77	1,7	40/60
5.	5,4	1,62	15/85
7.	5,32	1,62	10/90
11.	6,77	1,69	42/58
14.	6,56	1,61	58/42

Die Bestimmung der Erythrozytenzahl und des Hgb-Gehaltes des Blutes ergab in den ersten Tagen der Erkrankung eine Verminderung bis auf 3 355 000 Ery und 60% Hgb. am 14. Tg. Das weiße Blutbild zeigte am 6. Tg. eine Vermehrung der Leukozyten auf 15 Tsd. Am 9. Tg. war die Leukozytenzahl auf 20 Tsd. angestiegen, fiel dann wieder ab und war aber bis zum Exitus dauernd erhöht. Die Differenzierung des weißen Blutbildes ließ zu Beginn der Erkrankung eine relative Abnahme der Lymphozyten erkennen. Das gleiche wurde auch in den letzten Tagen vor dem Exitus beobachtet. Eine Eosinophilie oder Linksverschiebung trat nicht auf.

K. 32.

Vorbeobachtung:

Blutdruck: 55—65 mmHg. Urin: o. B. Rest N i. Serum: 46,5 und 26,8 mg%.
Serumuntersuchung und Blutbild siehe Tabelle.

Seruminjektion:

an 2 aufeinander folgenden Tagen je 4,7 ccm nephrotoxisches Serum (= 4 ccm pro Kg Körpergewicht).

Krankheitsverlauf:

Erste nephritische Symptome in einer Blutdruckerhöhung am 5. Tg. sichtbar. 7. Tg. Albuminurie. 8. Tg. erster deutlicher nephritischer Sedimentbefund. Vom 26. Tg. an Abnahme der Albuminurie. Im akuten Stadium weiterhin Verminderung der Urinmenge und Urinausscheidung.
Serumuntersuchung und Blutbild siehe folgende Tabelle:

Tag	RR mm Hg	RN mg %	Eiw. i. S. %	Visk.	Alb-Glob.	Ery Mill.	Leuko Tsd.	Segm. %	Lympho %
Vor der Injektion des nephrotoxischen Serums:									
7.	60	26,8	5,9	1,62	33/67	5,2	7,8	15	77,5
1.	55						12,0	56	42,5
Nach der Seruminjektion:									
1.	70								
2.	65		5,63	1,61	32/68	4,5	7,8	19	81
5.	70		6,37	1,71	25/75	4,6	12,0	14,5	85
7.	80	168	5,03	1,61	5/95	4,6	14,0	18,0	79
9.	85						12,8	32,5	66,5

Tag	RR mm Hg	RN mg %	Eiw. i. S. %	Visk.	Alb-Glob.	Ery Mill.	Leuko Tsd.	Segm. %	Lympho %
11.	80		4,96	1,53	30/80	5,0	13,0	19,5	80
14.	65	67,2	5,05	1,52	38/62	4,4	12,8	17	80
16.	75						10,0	4,5	94
18.	85		4,75	1,49		4,8	10,0	29	68
21.	75	33,4	4,66	1,54		4,0	8,0	14	80,5
26.	70	32,5	5,21	1,55	30/70	4,7	8,0	13	84
29.	60		5,37	1,53	40/60	4,8	10,0	17	79,5
32.	55	48	5,29	1,59	20/80	4,6			
35.	55						9,0	18	79,5
37.	65		5,47	1,58	30/70	4,3	10,0	32	60
41.	60	47,3	5,63	1,56	45/55	5,0	9,5	18,5	79,5
43.	68		5,68	1,52	55/45	5,7	10,0	24	72,5
47.	68	42,0	5,63	1,51	55/45	5,0	10,6	14,5	83,5
51.	72		5,68	1,54	50/50	4,7	9,2	19	75,5
54.	80	49,3	5,8	1,57	45/55	5,4	9,6	16	83,5
58.	80		5,75	1,53	55/45	4,76	7,5	16	81
61.	68	60,7	5,51	1,54	42/58	4,8	8,8	12	81,5
65.	70		5,73	1,55	45/55	4,5	8,2	20,5	74
68.	78	48,7	5,68	1,53	50/50	4,8	7,0	12,5	83,5
76.	65	48,4	5,85	1,45	80/20	4,8	9,4	5	92

Vom 42. bis 60. Tag wurde täglich 1 ccm Cebion i. v. injiziert.

K. 33.

Vorbeobachtung:

Blutdruck: 55—65 mmHg. Urin: o. B. Die übrigen Untersuchungsbefunde siehe unten folgende Tabelle.

Seruminjektion:

An 2 aufeinander folgenden Tagen je 7,15 ccm nephrotoxisches Serum (= 5 ccm pro Kg Körpergewicht).

Krankheitsverlauf:

Es entwickelte sich nach einigen Tagen ein deutliches nephritisches Krankheitsbild mit Blutdruckerhöhung. Verminderung der Urin- und NaCl-Ausscheidung, nephritischen Harnzeichen und einer Rest N-Erhöhung im Serum. Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen sollen in der folgenden Tabelle dargestellt werden, wobei nur die wichtigsten Befunde berücksichtigt werden.

Tag	RR mm Hg	RN mg %	Eiw. i. S. %	Visk.	Alb-Glob.	Ery Mill.	Leuko Tsd.	Segm. %	Lympho %
Vor Seruminjektion:									
35.	60	32,7	5,9	1,6	40/60	4,8	6,8	26,5	70,5
9.	65	25,2	6,1	1,57	52/48	5,0		27	69,5
1.						5,6	9,0	19,5	70,5
Seruminjektion									
1.	70		5,55	1,55	40/60	5,3	10,0	18,5	81,0
2.	60					4,9	7,5	23	75
4.	95		5,77	1,62	30/70	5,1	9,0	17	81
6.	80	52,4	6,1	1,66	28/72	3,5	9,5	51,5	47
9.	88		5,44	1,6	23/77	4,9	10,5	12	85
11.	85	177,7	5,34	1,56	30/70	4,8	12,8	29,5	69
13.	70					4,5	11,2	45,5	52,5
15.	78		5,96	1,58	45/55	4,5	8,2	22,0	71,5
19.	65	185	5,68	1,5	60/40	5,0	7,5	64	34
23.			4,53	1,4		4,2	6,5	47,5	49,5
25.		47,3	5,03	1,48	45/55	4,3	8,0	37,5	61,5
28.							6,8	17,5	82,5
30.			5,77	1,57	40/60	3,3	7,2	27,5	69,5
32.		44,5	5,85	1,37	45/55	3,2	6,5	25,5	73,5
37.	58		5,62	1,58	35/65	3,66	3,0	25	71,5
40.	90	50,7	5,57	1,44	45/55	3,62	6,4	15,5	80,5
44.	80						4,8	37	60
48.	90	55,7	5,85	1,53	55/45	4,9	9,0	10,5	87
56.	82	27,2	5,62	1,52	54/46		4,5	15,0	81,5
61.	80						9,2	12	85,5
64.	80	40,0	6,01	1,51	65/35	5,4	6,2	13	84,5
71.	65	19,6	5,9	1,55	55/45	5,1	6,0	15	82

Am 9. Td zeigte sich ein deutliches Oedem am linken Ohr. Vom 20. Tg. bis 32 Tg. wurde pro Tg. 1 ccm Calciumchlorid i. v. gespritzt. Ab 12. Tg. zeigte sich eine deutliche Polyurie. Der Sedimentbefund besserte sich vom 30 Tg. an.

K. 34.

Vorbeobachtung:

Blutdruck: 55—65 mmHg. Urin: o. B. Die übrigen Untersuchungsergebnisse werden unten in der Tabelle angeführt.

Seruminjektion:

An 2 aufeinander folgenden Tagen werden je 8,7 ccm nephrotoxisches Serum injiziert (= 6 ccm pro Kg Körpergewicht).

Krankheitsverlauf:

Die ersten Krankheitserscheinungen traten am 5. Tg. auf und zeigten sich in einer Blutdruckerhöhung im 10 mmHg. Die nephritischen Harnzeichen und die Rest N-Erhöhung zeigten sich in den folgenden Tagen. und wurden während der ganzen Beobachtung gefunden. Nur der Rest N zeigte von der 6. Woche an wieder normale Werte.

Tag	RR mm Hg	RN mg %	Eiw. i. S. %	Visk.	Alb-Glob.	Ery Mill.	Leuko Tsd.	Segm. %	Lympho %
Vorbeobachtung:									
13.	65	31,9	6,2	1,52	45/55	5,0	7,0	21,0	78,0
2.	62	37,2	6,3	1,62	50/50	5,3	9,0	25	73,5
Nach der Seruminjektion:									
2.	65		5,98	1,64	30/70	4,2	7,8	26	73,0
4.	68		6,53	1,67	40/60	5,0	10,4	42,5	34,5
6.	75	68,5	6,66	1,6	60/40	4,6	21,0	63,0	33,0
8.	70		6,4	1,65	65/35	4,2	18,5	36,0	62,0
11.	80		6,49	1,6	55/45	4,26	11,2	30,5	66,0
13.	78					4,0	12,0	32,0	67,5
16.	72		5,94	1,52	63/37	3,6	7,5	24,0	73,5
17.	72	54	6,12	1,59	50/50	3,3	9,8	23,0	75,5
21.	65		6,05	1,55	57/43	3,8	10,4	22,0	74,0
23.	60	38,9	5,97	1,59	45/55	4,5	11,0	22,5	72,5
28.	70		6,16	1,6	47/53	4,4	8,4	20,0	74,0
31.	75	53,5	6,47	1,62	50/50	4,0	9,4	29,0	68,0
35.	70						10,0	37,5	56,5
39.	65	50,1	6,85	1,62	55/45	4,4	12,0	11,5	85,0
44.	70						9,4	28,0	68,5
47.	75	20,1	6,64	1,6	60/40	4,38	9,3	29,5	67,0
52.	80						7,8	20,5	77,0
55.	70	36,7	7,05	1,62	60/40	5,08	11,0	25,5	72,5
58.	75						9,0	27,0	71,0
62.	68	29,4	6,72	1,64	53/47	4,36	10,0	9,0	78,5

Ab 10. Tg. wurde eine deutliche Polyurie beobachtet.

K. 35.

Vorbeobachtung:

Blutdruck: 50—60 mmHg. Urin: o. B. Die übrigen Untersuchungsbefunde siehe Tabelle.

Seruminjektion:

An 2 aufeinander folgenden Tagen wurden je 7,35 ccm nephrotoxisches Serum i. v. gespritzt (= 5 ccm pro Kg. Körpergewicht).

Krankheitsverlauf:

8. Tg. Blutdrucksteigerung. 9. Tg. Albuminurie im Sediment Ery u. Leuko. Weitere Untersuchungsbefunde folgen in der Tabelle:

Tag	RR mm Hg	RN mg %	Eiw. i. S. %	Visk.	Alb-Glob.	Ery Mill.	Leuko Tsd.	Segm. %	Lympho %
Vorbeobachtung:									
16.	60	53,2	6,93	1,61	65/35	5,5	8,4	18,5	78,5
10.	55					4,8	10,0	11,0	88,0
3.	60	47,3	6,72	1,59	65/35	4,9	10,0	15,5	82,0
Nach der Seruminjektion:									
1.	55		6,47	1,61	55/45	3,5	8,0	21,5	77,0
3.	65		6,77	1,63	55/45	3,7	11,4	11,0	83,0
5.	60						9,0	8,5	89,5
6.	65		6,9	1,6	65/35	4,2	10,5		
8.	75		6,92	1,63	55/45	3,6	14,0	11,5	81,5
9.	68						16,0	16,5	75,0
10.	60	79	6,59	1,65	47/53	3,0	7,6	11,5	85,5
15.	72		6,47	1,59	58/42		14,0	10,0	85,0
18.	65	76,7	6,23	1,55	60/40	3,7	8,0	9,5	87,0
24.	60						13,8	10,0	86,5
26.	55	59,1	5,57	1,46	70/30	4,0	9,2	13,5	81,5
31.	55						10,0	16,5	77,0
34.	65	44,2	6,17	1,51	70/30	4,8	14,0	11,5	85,5
39.	60						10,0	14,0	82,0
41.	60	45,3	6,34	1,56	60/40	4,7	8,0	10,0	86,5

Die Versuchsprotokolle von K. 36 und 37 werden weggelassen. Hier wurden gleichzeitig therapeutische Versuche angestellt, die in diesem Zusammenhang nicht erörtert werden sollen.

Ergebnisse

1. Das Körpergewicht fiel bei 12 Tieren im akuten Stadium der Erkrankung stark ab. Meist begann der Gewichtsturz am 8.—10. Tag nach der Injektion des Nephrotoxins und 1—2 Tage vor Einsetzen der Polyurie. In den Fällen, wo es schließlich zum Exitus kam, wurde ein stetiger Gewichtsabfall bis zum Tode beobachtet. Bei den übrigen Tieren konnte man nach dem 8.—10. Tag meistens wieder einen Gewichtsanstieg feststellen.

Der Gewichtsabfall ist offenbar bedingt durch Polyurie, Albuminurie und verminderte Nahrungsaufnahme, jedenfalls geht er ihnen parallel. Die Gewichtsverluste werden in der Erholungsphase relativ schnell ausgeglichen. Nur in 3 Fällen zeigt die Gewichtskurve keinen Abfall (K. 35, 36 u. 37). Hier war das Krankheitsbild aber auch im allgemeinen leichter. Auch die Futteraufnahme war hier nicht verändert, während sie bei den anderen Tieren im akuten Stadium durchweg vermindert war.

II. Die Urinausscheidung sank im allgemeinen mit dem Auftreten der ersten nephritischen Symptome deutlich ab. Gleichzeitig war die Kochsalzausscheidung sehr vermindert. Nach einigen Tagen setzte dann eine Polyurie ein mit vermehrter NaCl-Ausscheidung. Diese Polyurie hielt meistens ca. 4 Tage an. Dann wurden wieder kleinere Harnmengen ausgeschieden, die aber doch im allgemeinen etwas über den Urinmengen der Vorbeobachtungszeit lagen, während die NaCl-Ausscheidung sich auf normalen Werten hielt. Offenbar fehlte der erkrankten Niere die Fähigkeit zur genügenden Konzentration; um die notwendige Kochsalzausscheidung überhaupt erreichen zu können, mußte eine größere Urinmenge täglich abgesondert werden.

III. Das spezifische Gewicht des Urins sank mit dem Einsetzen der Erkrankung auf niedrige Werte unter 1030. Die täglichen Schwankungen — auch der Urinmengen — waren während der Krankheit nicht in der gleichen Ausgiebigkeit zu beobachten wie bei gesunden Tieren. Wir können hier in vielen Fällen ebenso wie

bei der menschlichen Nephritis von einer Isosthenurie sprechen. Nur bei zwei Tieren (K. 35 u. 36) war die beschriebene Veränderung der Urinmenge und des spezifischen Gewichtes nicht deutlich ausgeprägt.

IV. Bei allen unseren Versuchstieren wurde eine Albuminurie beobachtet. Sie setzte ein am

5. Tg. bei 7 Tieren
6. Tg. „ 3 „
7. Tg. „ 2 „
8. Tg. „ 1 „
9. Tg. „ 1 „
12. Tg. „ 1 „

Die Albuminurie trat im allgemeinen 1 bis 2 Tage auf, bevor die ersten deutlichen Sedimentbefunde beobachtet wurden. Sie war anfänglich nur gering, stieg dann in den folgenden Tagen und fiel im chronischen Stadium wieder zu niedrigeren Werten ab.

V. Haematurie wurde vom 5. bis 11. Tag in ihren Anfängen beobachtet. Ihr Beginn lag meist 1 Tag nach dem Einsetzen der Albuminurie. Nur in 2 Fällen trat die Haematurie vor der Albuminurie auf. Die Erythrozyten wurden dann während des ganzen Verlaufes der Erkrankungen im Urin beobachtet. Bei den Tieren, die ad exitum kamen, hielt sich die Erythrozytenausscheidung unverändert stark bis zum Tode. Bei den anderen Tieren besserte sich die Haematurie während des Krankheitsverlaufes etwas, kam aber doch mit Ausnahme einiger Tage (in vielen Wochen) nie mehr ganz zum Versiegen.

VI. Schon früher als die Erythrozyten wurden meistens Leukozyten im Sediment beobachtet. Besonders deutlich war die Leukozytenausscheidung im Urin im akuten Stadium der Erkrankung. Aber auch in den anderen Wochen der Krankheit wurde sie beobachtet. Wohl wechselte ihre Menge von Tag zu Tag. Besserungen und Verschlechterungen lösten sich gegenseitig ab, nur vereinzelt kam es aber zu einem völligen Fehlen der Leukocyten.

VII. 1 bis 3 Tage nach der Haematurie stellten sich zumeist Cylinder im Urin ein und wurden dann

im allgemeinen 2 bis 5 Tage lang beobachtet. Wir fanden sowohl granulierte wie hyaline Zylinder. Mit dem akuten Stadium verschwanden auch die Cylinder aus dem Sedimentbefund wieder. In den späteren Wochen der Erkrankung trat nur in einem Fall Cylindrurie wieder auf. Aber auch diese Cylindrurie erfolgte nicht spontan, sondern lediglich in 1 Fall (K. 28) nach einem Abkühlungsversuch 10 Minuten — 3 Grad; 3 Tage darnach zeigten sich im Sediment einige granulierete Cylinder.

VIII. Epithelien waren im Sediment meistens schon vor der Haematurie vorhanden. Ihre Ausscheidung hielt im akuten Stadium der Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle nur einige Tage an. Im späteren Verlauf der Krankheit wurden nur noch ganz vereinzelt Epithelien gefunden.

IX. Blutdruckerhöhung stellte sich ein bei allen Tieren. Nur bei K. 35, 36 u. 37 war sie nicht so deutlich ausgeprägt. Dies lag wohl teilweise an dem leichteren Charakter der Erkrankung dieser Tiere; zum anderen Teil können dabei aber auch Blutdruckerhöhungen nicht genügend zum Ausdruck gekommen sein, da die Blutdruckbestimmung gerade bei diesen Tieren wegen der schlechten Ohrarterien besonders schwierig und deshalb auch leichter Irrtümern unterworfen war. Im allgemeinen stellte sich die Blutdruckerhöhung 3—6 Tage nach der 2. Injektion ein, trat also meistens schon vor der Albuminurie und vor der Haematurie auf. Fast immer zeigte sich zunächst eine vermehrte Labilität des Blutdrucks, Tagesschwankungen bis zu 10 u. 15 mmHg wurden beobachtet. Die höchsten Blutdruckwerte wurden in den nächstfolgenden Tagen der Nephritis gemessen, dann sank der Blutdruck wieder etwas ab, lag aber auch in den letzten Wochen der Erkrankung meist noch 10—15 mmHg über der normalen Höhe bezw. über den Ausgangswerten.

X. Der Reststickstoff im Blutserum stieg bei allen Versuchstieren im Verlauf der Nephritis auf pathologisch erhöhte Werte. Er wurde zuerst in der Vorbeobachtungszeit bestimmt, dann in der Erkrankungszeit, meist 6—7 Tage nach dem Einsetzen der Albuminurie. In 2 Fäl-

len untersuchte ich ihn schon (K. 25 u. K. 31) vor dem Einsetzen der Albuminurie, fand ihn dabei aber beide Mal normal. Nur bei K. 33 hatte sich schon am 6. Tg. vor dem Beginn der Albuminurie eine deutliche Erhöhung eingestellt. Die größten Retentionen von Stickstoff fanden wir im akuten Stadium der Erkankung; meistens trat dann im weiteren Verlauf der Erkrankung wieder eine deutliche Verminderung des RestN im Serum ein, niemals aber bei den Fällen, die zum Exitus kamen. Bei letzteren Tieren zeigten sich besonders hohe Reststickstoffwerte, die über 200 mg% anstiegen. Bei K. 31 stieg der Rest N sogar bis zu 428 mg% an. Die Höhe des Rest N hat bei der Masugi-Nephritis offenbar eine große Bedeutung für die Prognose.

Die Rest N-Werte schwankten im Verlauf der Beobachtung, mit dem Ansteigen des Rest N zeigten auch die übrigen Krankheitssymptome wie Körpergewicht, Albuminurie und Sediment fast immer eine Verschlechterung. In manchen Fällen lagen die Rest N-Werte nicht wesentlich über der Norm, sie schwankten hier zwischen 45 und 60 mg% und sanken nur gelegentlich und vorübergehend zu normalen Werten ab. Wir sahen nie, daß diese normalen Werte konstant beibehalten wurden. Solange also noch irgendwelche Krankheitserscheinungen vorhanden waren, war auch der Reststickstoff erhöht oder lag zum mindesten an der oberen Grenze der Norm.

Die Ergebnisse dieser bisherigen Untersuchungen des Körpergewichtes, der Urinausscheidungen, des spezifischen Gewichts des Urins, der Albuminurie, der Haematurie, der Leukozyten im Urin, der Cylindrurie der Blutdruckerhöhung und der Reststickstofferhöhung im Blut entsprechen im wesentlichen dem Krankheitsbild, das an unserer Klinik von Moers und Schlienz für die Masugi-Glomerulonephritis aufgestellt worden ist.

Im folgenden wende ich mich der Untersuchung des Blutbildes der refraktrometrischen Eiweißbestimmung und Viskositätsbestimmung im Serum des Blutes zu.

XI. Die Leukozytenzahl. — Bei allen Versuchstieren bildete sich im Verlauf der Erkrankung eine Leu-

kozytose aus; bei 10 Tieren begann sie schon vor dem Auftreten deutlicher nephritischer Harnzeichen. Bei K. 28 u. K. 37 zeigte sich die Vermehrung der Leukozytenzahl zugleich mit dem Einsetzen der Albuminurie und bei 3 weiteren Tieren wurde sie erst nach der Albuminurie und nach dem Einsetzen der sonstigen nephritischen Befunde im Harn beobachtet. In den ersten Tagen der Erkrankung nimmt die Leukozytose zumeist rasch zu. Bei den Tieren, die ad exitum kamen, fand sich in allen Fällen von den ersten Tagen der Erkrankung an eine besonders deutliche Vermehrung der Leukozyten. 2 Tiere zeigten diese Leukozytose bis zum Tode, während bei 3 anderen die Leukozytenzahl schon vorher wieder abgesunken war. Bei den übrigen Tieren (die nicht ad exitum kamen), war die Leukozytose besonders deutlich im akuten Stadium der Erkrankung, um dann meist nach 2—3 Wochen wieder abzusinken. Im weiteren Verlauf der Erkrankung schwankte die Leukozytenzahl. Gelegentlich wurden in dieser Zeit der Beobachtung 'besonders niedrige Leukozytenwerte festgestellt. (K. 26 u. 33.) Oft verlief der Leukozytenanstieg parallel einer Verschlimmerung des übrigen Krankheitsbildes. Aber nicht immer wirkten sich Veränderungen der Krankheitserscheinungen wie das Ansteigen des Rest N auch in der Leukozytenzahl aus. In manchen Fällen fand die Leukozytose durchaus keine Erklärung an sonstigen Krankheitserscheinungen. Bestimmte Beziehungen zwischen Rest N im Serum und Leukozytenzahl in dem Sinne, daß Ansteigen des Rest N mit Leukozytose oder Leukopenie einherginge, ließen sich nicht feststellen. Betrachten wir die Leukozytenzahl und gleichzeitig die Ausscheidung der Leukozyten im Urin, so lassen sich auch hier keine Beziehungen aufstellen. Zunahme der Leukozyten im Urin ist keineswegs immer begleitet von einer Leukozytose des Blutes. Nur in manchen Fällen läßt sich zeigen, daß nach dem Anstieg der Leukozyten im Blut auch im übrigen Krankheitsbild, als ganzes gesehen, Veränderungen auftreten.

In den letzten Wochen der Beobachtung hielten sich die Leukozytenzahlen meistens auf normal oder höchstens nur wenig erhöhten Werten.

XII. Weißes Blutbild. Die Veränderungen im weißen Blutbild sind besonders eindeutig bei den Tieren, die ad exitum kamen. Hier zeigte sich im Laufe der Erkrankung, die ja meist nur 2—3 Wochen dauerte, eine deutliche Verschiebung im Sinne einer Herabsetzung der Lymphozyten oder Vermehrung der segmentierten Zellen. Das galt sowohl für die relativen wie auch für die absoluten Zahlen. Diese Veränderung ist nicht am deutlichsten zu der Zeit, in der wir die ausgeprägte Leukozytose haben, sondern kurz vor dem Exitus, wo die Leukozytose meistens schon abgeklungen ist. Diese Beobachtungen einer terminalen Lymphopenie entsprechen den Mitteilungen, die wir im Schrifttum auch über die menschliche Nephritis haben. Reichel fand im uraemischen Zustand der Nephritis eine absolute Lymphopenie, die er als Symptom einer schlechten Prognose bewertet sehen will. Diese Lymphopenie trat bei den anderen Tieren, die nicht ad exitum kamen, nicht in gleicher Weise in Erscheinung. Auch hier zeigte sich einige Tage nach dem Beginn der Leukozytose eine Verschiebung im Blutbild: die segmentierten Zellen nahmen zu, während die Lymphozytenzahl absank. In dem Augenblick aber, wo die Leukozytenzahl wieder abfiel, bildeten sich meist auch diese Veränderungen im Blutbild wieder zurück. Im weiteren Verlauf der Erkrankung traten meist keine deutliche Verschiebungen des Blutbildes in obigem Sinne auf. Nur bei einem Tier wurde eine prozentuale Abnahme der Lymphozyten auch in den späteren Wochen beobachtet (K. 28). Hier fand sich aber gleichzeitig ein deutliches Ansteigen der Rest N-Werte im Blut. Es lassen sich offenbar Beziehungen zwischen den Veränderungen des Rest N und des weißen Blutbildes aufstellen, insofern, als besonders hohe Rest N-Werte zeitlich mit einer Verminderung der Lymphozyten einhergehen. Veränderungen im Blutbild in der oben beschriebenen Form fanden sich bei 10 Tieren. Nur K. 35, 36 und 37 zeigten sie nicht. Hier war aber auch das ganze übrige Krankheitsbild schwächer.

Eine Eosinophilie oder eine andere Veränderung des Blutbildes abgesehen von den oben beschriebenen, wurde

nie beobachtet; ebenso konnte nie eine Linksverschiebung festgestellt werden.

XIII. Serumuntersuchung. Bei 10 Tieren fand sich im akuten Stadium der Erkrankung meistens vom 6. Tg. an, eine Herabsetzung des Gesamteiweißes im Serum. In den folgenden Wochen stieg dann jeweils der Eiweißgehalt wieder an. Im chronischen Stadium wurden die Schwankungen zwischen den einzelnen Untersuchungen geringer. Bei K. 29 und K. 36 zeigte sich in den ersten Krankheitstagen eine Zunahme der Eiweißwerte im Serum, die bei K. 29 während der ganzen Beobachtung bis zum Exitus anhielt.

K. 34, 35 und 36 zeigten nur geringe Verschiebungen des Eiweißgehaltes im Serum. Wir wissen, daß sich bei der akuten menschlichen Nephritis eine Oedembereitschaft geltend macht, die deutlich wird in den sichtbaren Oedemen der Haut und in der Verminderung der täglichen Urinmenge und NaCl-Ausscheidung. Die gleichen Beobachtungen konnten wir bei den Versuchstieren machen, bei denen wir die oben beschriebene Herabsetzung des Eiweißgehaltes im Serum feststellten. Die Oedeme lassen sich beim Kaninchen natürlich nur indirekt nachweisen. Nur bei einem Tier wurde ein Oedem an beiden Ohren sichtbar. Die Haut ließ sich in dem Falle deutlich in Dellen eindrücken. Die Herabsetzung der Eiweißwerte im Serum zeigten sich im akuten Stadium in den Tagen, in denen wir gleichzeitig einen Anstieg des Körpergewichtes verzeichnen konnten. Gleichzeitig wurde hier beobachtet, daß die tägliche Urin- und NaCl-Ausscheidung vermindert waren. Mit dem Einsetzen der Polyurie ließ sich in den meisten Fällen dann wieder eine Zunahme des Eiweißgehaltes feststellen. Bei den Tieren, bei denen wir die oben beschriebene Abnahme der Eiweißwerte im Serum feststellten, bestand schon seit 2 oder mehr Tagen eine Eiweißausscheidung im Urin. Jedoch ist diese Albuminurie mengenmäßig nicht so groß, daß sie die Herabsetzung des Eiweißgehaltes im Serum allein bedingen können. Offenbar sind es mehrere Faktoren, die hier eine Rolle spielen. Die Abnahme der Urin- u. NaCl-Ausscheidung zeigen an,

daß eine Wasserretention i m Körper stattfinden muß. Diese Wasserretention verbunden mit der Albuminurie, wahrscheinlich auch eine Schädigung der Eiweißbildungsstätten, sind offenbar als Ursache für die Verschiebungen im Eiweißgehalt des Serums anzusehen. Daß dieses nicht immer so sein muß, zeigen die Fälle, wo die refraktrometrische Untersuchung des Serums keine Eiweißverminderung ergab. Bei K. 29 wurde eine Zunahme der Eiweißwerte beobachtet, obwohl wir auch hier eine Gewichtszunahme und eine Verminderung der Urin- und NaCl-Ausscheidung feststellten. Bemerkenswert ist die besonders große Zunahme im Eiweißgehalt bei den Tieren, die nach kurzer aber besonders schwerer Erkrankung ad exitum kamen. Hier wurden in den letzten Krankheitstagen besonders hohe Eiweißwerte gefunden. Bei den Tieren fanden sich durchweg gleichzeitig hohe Rest N-Werte im Serum. Es ist möglich, daß durch die Retention dieser N-haltigen Stoffe im Blut der Brechungsindex des Serums und dadurch die refraktrometrische Bestimmung beeinflußt werden. Es zeigte sich allerdings, daß in diesen Fällen die Viskosität auch angestiegen war, ungefähr parallel zum Ansteigen der Eiweißwerte. Letzteres würde wieder gegen eine Beinflussung der refraktrometrischen Bestimmung von Seiten der N-haltigen Substanzen sprechen. Bei allen Tieren, bei denen das Krankheitsbild der Glomerulonephritis deutlich ausgeprägt war, zeigt sich, daß die Futteraufnahme der Tiere einige Tage nach Beginn der Erkrankung geringer wurde. Ich glaube nicht, daß diese Verminderung der täglichen Futtermenge für die Abnahme der Eiweißwerte im Serum eine große Rolle spielt; tritt diese Abnahme doch meist schon früher ein als die Herabsetzung der Futtermenge.

Betrachten wir die Ergebnisse der Viskositätsbestimmungen, so sehen wir, daß hier in den ersten Krankheitstagen Verschiebungen eintreten im Simme einer Abnahme der Werte. Diese Verschiebungen verlaufen aber meistens nicht parallel zu den Veränderungen des Gesamteiweißgehaltes im Serum. Eine Abnahme der Eiweißwerte bedingt meist nicht eine Herabsetzung der Viskosität, wenigstens nicht in dem gleichen Maße. Die Auswertung der

refraktrometrischen und viskosimetrischen Untersuchungen sollen nach Naegeli eine Bestimmung des Verhältnisses Albumine-Globuline ermöglichen. Dabei zeigt sich nun, daß bei 11 Tieren in den ersten Krankheitstagen eine relative Zunahme der Globuline eintritt. Bei 9 Tieren war diese Zunahme ganz deutlich, während sie bei den anderen nur gering war. Bei K. 25 wurde im akuten Stadium eine Abnahme der Globuline und bei den anderen Tieren keine nennenswerten Verschiebungen festgestellt. Bei allen Tieren, die diese relative Zunahme der Globuline zeigten, wurde auch die oben beschriebene Verminderung des Gesamteiweißgehaltes im Serum beobachtet. Nur K. 29 bildet hier eine Ausnahme, insofern, als hier sowohl eine Zunahme des Gesamteiweißgehaltes als auch der Globuline festgestellt wurde. Die Veränderungen im Verhältnis Albumine-Globuline zeigten sich durchweg in den ersten Tagen der Erkrankung, in denen die ersten Krankheitssymptome überhaupt auftraten. Im weiteren Verlauf der Erkrankung, namentlich im chronischen Stadium, ergaben die refraktrometrischen und viskosimetrischen Untersuchungen wieder normale Werte für das Verhältnis Albumine-Globuline. Die Schwankungen, die zwischen den einzelnen Ergebnissen lagen, wurden geringer.

Zusammenfassung

Bei der Mehrzahl der Versuchstiere wurde im akuten Stadium eine Leukozytose beobachtet. Im subakuten oder chronischen Stadium war die Leukozytenzahl normal oder lag an der oberen Grenze der Norm. Irgendwelche gesetzmäßige Beziehungen zu den übrigen Krankheitserscheinungen ließen sich nicht feststellen. Die Differenzierung des weißen Blutbildes zeigte besonders bei den schweren Krankheitsfällen eine Verschiebung der Zellformen im Sinne einer relativen Zunahme der Segmentierten und Abnahme der Lymphozyten. Auffällig war hierbei, daß bei den Tieren mit hohem Rest N-Wert im Serum diese Veränderungen besonders deutlich waren.

Der Gesamteiweißgehalt im Blutserum war bei den meisten Tieren im akuten Stadium der Nephritis vermindert, zeigte im weiteren Verlauf aber keine wesentlichen Veränderungen gegenüber der Norm. Die Viskosität sank mit den Verschiebungen im Eiweißgehalt, aber nicht immer im gleichen Verhältnis. Daraus ergibt sich unter Zugrundelegung der Naegelischen Tabelle eine relative Zunahme der Globuline im akuten Stadium der experimentellen Glomerulonephritis. Die Verminderung des Eiweißgehaltes im Serum, die einhergeht mit Zunahme des Körpergewichtes, Abnahme der Urin- und NaCl-Ausscheidung und vereinzelt mit dem Auftreten von Oedemen, sowie die Tatsache, daß mit Einsetzen der Polyurie die Eiweißwerte im Blute wieder ansteigen, entsprechen Beobachtungen, die auch bei der menschlichen Nephritis gemacht worden sind.

Zum Schluß meiner Arbeit sage ich Herrn Prof. Dr. Martini Dank für die Ueberlassung des Themas und die Anregungen hinsichtlich der klinischen Versuche.

Herrn Dr. Moers danke ich für seine freundliche Unterstützung und die Hinweise bei den Versuchen.

Literaturangaben

Fahr: Kli. Wo. 1936 I., S. 505—508.

Gottsegen, G.: Kli. Wo. 1937 I., S. 275—277.

Hemprich, Rudolf: Zeitschr. f. exp. Medizin 95.

Kollert, Viktor: Grundlagen der ätiologischen Behandlung der Nierenentzündung. Leipzig 1929.

Kollert u. Paschkis: Zeitschr. f. klin. Medizin 112.

Koranyi u. Hamori: Zeitschr. f. klin. Medizin 130.

Koranyi u. Hamori: Zeitschr. f. exp. Medizin 96.

Koranyi u. Hamori: Zeitschr. f. klin. Medizin 1938, Bd. 133

Matazo Masugi: Kli. Wo. 1935, I. 505—508.

Matazo Masugi: Beitr. path. Anat. 92 (429—466).

Moers u. Schlienz: Kli. Wo. 1939, I 132.

Moers: Arch. f. klin. Med. 183, Bd. 5/6.

Reiß: Erg. d. inneren Medizin 10.

Reichel, Hans: Kli. W. 1936, I. 926—928.

W. Rieder u. E. Balzer: Zeitschr. f. exp. Medizin 92.

Vollhard: Handbuch der inneren Medizin.

Lebenslauf

Ich, Georg Hopp, wurde am 29. 12. 1914 als Sohn des Landwirtschaftslehrers Georg Hopp und seiner Ehefrau Bertha geb. Eichenauer, zu Gießen geboren. Die Reifeprüfung legte ich an der Städt. Oberrealschule zu Soest ab Ostern 1933. Ich studierte Medizin an den Universitäten: Freiburg, Münster, Berlin und Bonn. Die ärztliche Vorprüfung legte ich in Bonn ab. Das ärztliche Staatsexamen bestand ich am 6. 7. 39 an der Universität Bonn.